

## LISDEXANFETAMINA EM TRANSTORNOS DE HUMOR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

### LISDEXAMFETAMINE AND MOOD DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW

#### Resumo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura na base de dados MEDLINE para avaliar os efeitos e o perfil de segurança do uso de lisdexanfetamina (LDX) em pacientes com transtorno depressivo (TD) e transtorno afetivo bipolar (TAB), utilizando apenas medical subject headings (MeSH). Foram utilizados os seguintes termos para a busca: “depressive disorder” [MeSH] OR “bipolar disorder” [MeSH] AND “lisdexamfetamine dimesylate” [MeSH]. Somente artigos em português e inglês foram selecionados, sem limitação de período. Como critério de inclusão para o nosso estudo, utilizamos apenas artigos que observaram perfil dos efeitos do uso de LDX em pacientes que apresentavam transtornos do humor, podendo apresentar transtorno de déficit de atenção e hiperatividade comórbido ou não. Foram selecionados oito artigos, mas apenas cinco foram incluídos na síntese narrativa. Encontramos poucos dados sobre o uso de LDX em transtornos do humor, mas os resultados demonstram um uso possível para potencializar o tratamento e reduzir prejuízos cognitivos em pacientes com TD e na melhora dos parâmetros da síndrome metabólica em pacientes com TAB.

**Palavras-chave:** Transtorno bipolar, transtorno depressivo, dimesilato de lisdexanfetamina.

#### Abstract

The present study is a systematic review of the literature published in the MEDLINE database to evaluate the effects and safety profile of lisdexamfetamine (LDX) use in patients with depressive disorder (DD) and bipolar disorder (BD), using only medical subject headings (MeSH). The following terms were used: “depressive disorder” [MeSH] OR “bipolar disorder” [MeSH] AND

“lisdexamfetamine dimesylate” [MeSH]. We selected articles published in Portuguese and English only, with no publication date restrictions. As an inclusion criterion, only articles that observed the profile of effects of LDX use in patients with mood disorders, with or without comorbid attention deficit and hyperactivity disorder, were included. Eight papers were selected, but only five were included in the narrative synthesis. We found few data on the use of LDX in mood disorders, but the results demonstrate a possible use to potentiate treatment and reduce cognitive impairment in patients with DD, as well as to improve metabolic syndrome parameters in patients with BD.

**Keywords:** Bipolar disorder, depressive disorder, lisdexamfetamine dimesylate.

#### INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo (TD) atinge de 10 a 15% da população ao ano<sup>1-4</sup>, sendo mais prevalente em mulheres, na proporção de 2:1<sup>4</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão é a segunda doença mais incapacitante do mundo, sendo a primeira quando consideramos o tempo vivido com a incapacitação no decorrer da vida<sup>5</sup>.

Existe uma grande dificuldade na remissão completa dos seus sintomas, sendo o prejuízo cognitivo um dos principais sintomas residuais<sup>6</sup>. Atualmente, estima-se que 30 a 50% dos pacientes não se recuperam totalmente, existindo um consenso de que alguns déficits cognitivos persistiriam após a remissão dos outros sintomas<sup>7</sup>.

Além disso, algumas medicações utilizadas para o tratamento do TD podem ter um impacto negativo na cognição<sup>5,8,9</sup>, sendo a dificuldade de concentração o mais comum.



<sup>1</sup> Psiquiatra. Preceptor da Residência de Psiquiatria da Secretaria Municipal de Saúde de São Bernardo do Campo, São Bernardo do Campo, SP. <sup>2</sup> Médica, Ambulatório de Psiquiatria Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro, Santo Amaro, SP. <sup>3</sup> Psiquiatra da Infância e Adolescência. Coordenadora, Ambulatório de Psiquiatria Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro, Santo Amaro, SP. Vice-presidente, Conselho Científico, Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos, São Paulo, SP.

Já o transtorno afetivo bipolar (TAB), com uma prevalência de 1 a 2%<sup>10</sup>, tem como um grande desafio o manejo dos efeitos colaterais em longo prazo das medicações, fato que prejudica a adesão correta ao tratamento<sup>11</sup>.

O tratamento medicamentoso do TAB era primariamente realizado com estabilizadores do humor (EH), porém essa classe de medicações muitas vezes apresenta insucesso na remissão dos sintomas e um perfil de efeitos colaterais que pode prejudicar a adesão ao tratamento. Nesse cenário, os antipsicóticos de segunda geração (APS) surgem como uma opção de tratamento<sup>12</sup>. A tolerabilidade dessa classe de medicação, para a maioria dos pacientes, é superior à dos EH, porém, entre os efeitos adversos mais prevalentes, temos a síndrome metabólica (SM), que ocorre em 7% dos pacientes em uso de APS<sup>11</sup>.

Estratégias medicamentosas são usadas na tentativa de amenizar efeitos colaterais que possam atrapalhar a adesão ao tratamento<sup>13</sup>, contudo poucos estudos foram realizados a respeito desse tema e alguns riscos podem estar associados a essa prática. Nesse cenário, temos o uso de derivados anfetamínicos, entre eles a lisdexanfetamina (LDX), com potencial para melhorar tanto o déficit cognitivo do TD como o perfil metabólico de pacientes para TAB<sup>4,14,15</sup>.

O objetivo deste trabalho é avaliar os efeitos e perfil de segurança do uso de LDX em pacientes com TD e TAB.

## **MÉTODO**

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura na base de dados MEDLINE, utilizando apenas Medical Subject Headings (MeSH).

A seguinte estratégia de busca foi utilizada: “depressive disorder” [MeSH] OR “bipolar disorder” [MeSH] AND “lisdexamfetamine dimesylate” [MeSH]. Foram selecionados artigos somente em português e inglês e sem limitação de período.

Como critério de inclusão para o nosso estudo, utilizamos apenas artigos que observaram perfil dos efeitos do uso de LDX em pacientes que apresentavam transtornos do humor, podendo apresentar transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) comórbido ou não. Dos artigos selecionados na busca digital, checamos as referências bibliográficas quanto aos critérios de inclusão. Também revisamos as seções

de transtornos do humor de dois livros-texto de psiquiatria<sup>16,17</sup> e a seção de psicoestimulantes de outros dois livros de psicofarmacologia<sup>18,19</sup>, buscando artigos de referência que estavam de acordo com nosso critério de inclusão.

Após a seleção dos artigos elegíveis, foi feita uma leitura crítica dos mesmos, visando a extração dos resultados que demonstrem os efeitos da utilização de LDX em pacientes com transtorno do humor (TH). Por fim, foi produzida uma síntese narrativa dos resultados obtidos.

## **RESULTADOS**

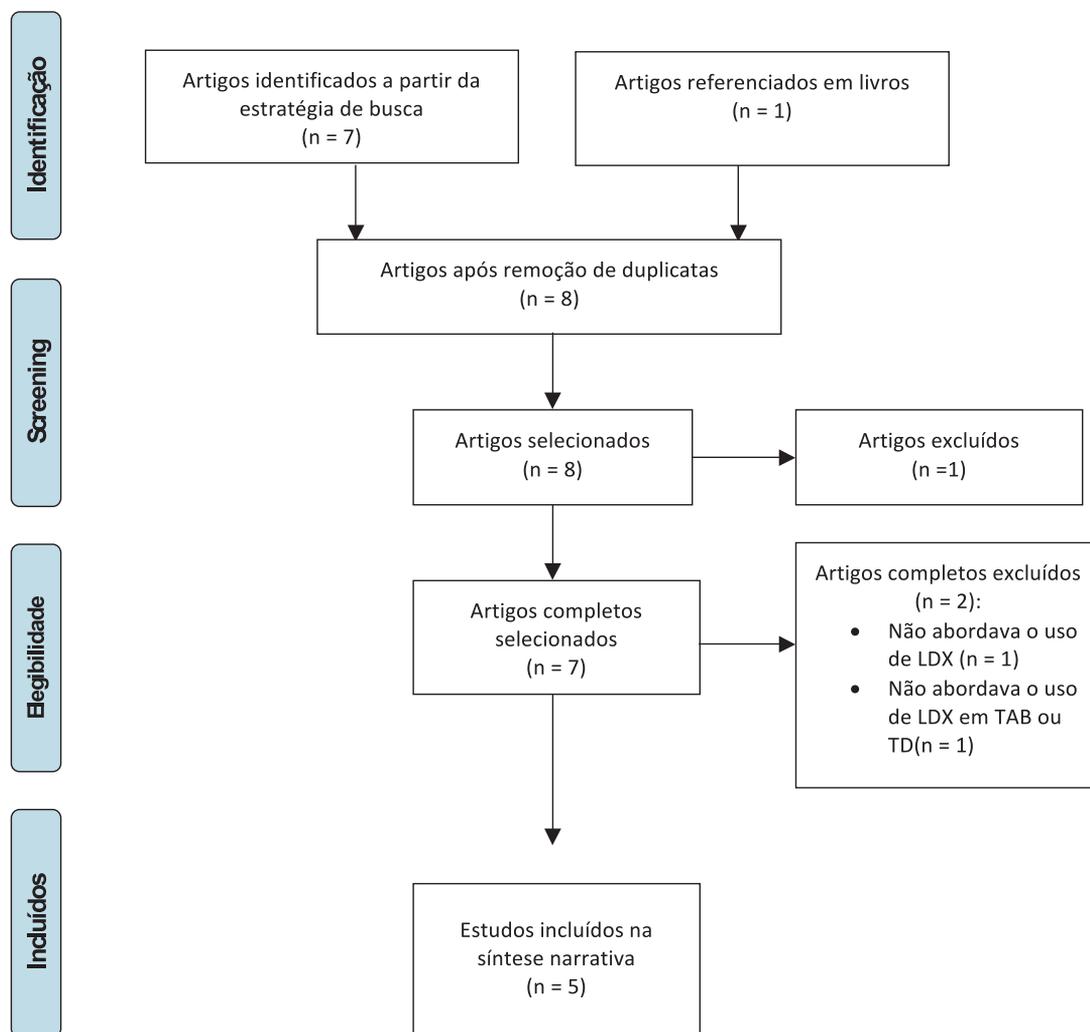
Através da nossa estratégia de busca digital, encontramos sete artigos, datados de janeiro de 2012 até novembro de 2016. Após a revisão das referências de livros-texto e de psicofarmacologia, optamos por incluir apenas um artigo referenciado nesses livros. Todos os artigos tiveram seus resumos avaliados, sendo selecionados apenas sete para leitura na íntegra. Após a leitura, selecionamos os cinco que atendiam aos nossos critérios de elegibilidade, como pode ser visto na Figura 1.

Em 2015, McElroy et al.<sup>21</sup> realizaram um estudo randomizado, prospectivo, duplo cego, com duração de 8 semanas e participação de 25 pessoas, para avaliar a eficácia e tolerabilidade da LDX no tratamento da depressão bipolar. Os pacientes apresentavam pelo menos 4 semanas de estabilidade com o uso de estabilizadores do humor e/ou antipsicóticos. Em uma primeira avaliação, o placebo e a LXD apresentaram taxas semelhantes de melhora dos sintomas depressivos segundo a pontuação na Escala de Depressão de Montgomery-Asberg. Porém, em uma segunda análise, ocorreram melhora estatisticamente significantes em sintomas autorrelatados de depressão, fadiga, sonolência diurna e compulsão alimentar, bem como melhora nos níveis de triglicérides, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol total. A LDX foi bem tolerada e não associada a nenhum efeito adverso grave.

Em 2011, Madhoo et al.<sup>22</sup> buscaram avaliar, através de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com 143 pacientes (18 a 55 anos), realizado entre 2009 e 2011, em 27 centros clínicos dos Estados Unidos, os benefícios do uso de LDX associado com tratamento convencional para depressão e na melhora do déficit cognitivo residual presente em muitos pacientes com esta

morbidez, remitida ou não. O estudo incluiu indivíduos que tiveram disfunção executiva demonstrada no teste Behavior Rating Inventory of Executive Function - Adult Version<sup>19</sup> (BRIEF-A), instrumento de avaliação das funções executivas que avalia disfunção cognitiva e comportamento, sendo sua qualidade comparável à de testes neurocognitivos<sup>23,24</sup>. Inicialmente, é preenchido pelo próprio paciente (autoaplicável) e, na sequência, por um informante (acompanhante) também usando

o questionário em questão, porém na formatação conhecida como Informant Report. O objetivo principal era avaliar a eficácia da LDX na potencialização dos inibidores da recaptação de serotonina no tratamento da disfunção executiva. Participantes do estudo que haviam tido remissão parcial ou completa dos sintomas depressivos, com presença de déficit cognitivo, apresentaram melhora da cognição (comparada com placebo) diante do uso da droga.



**Figura 1** - Estratégia de busca segundo o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>20</sup>. LDX = lisdexanfetamina; TAB = transtorno afetivo bipolar; TD = transtorno depressivo.



**ANDERSON SOUSA MARTINS DA SILVA<sup>1</sup>, ISABELA CALDAS MOSCONI<sup>2</sup>,  
MICHELLE ALEFE ALVES CURY<sup>2</sup>, SONIA MARIA MOTTA PALMA<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Psiquiatra. Preceptor da Residência de Psiquiatria da Secretaria Municipal de Saúde de São Bernardo do Campo, São Bernardo do Campo, SP. <sup>2</sup> Médica, Ambulatório de Psiquiatria Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro, Santo Amaro, SP. <sup>3</sup> Psiquiatra da Infância e Adolescência. Coordenadora, Ambulatório de Psiquiatria Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro, Santo Amaro, SP. Vice-presidente, Conselho Científico, Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos, São Paulo, SP.

Macedo et al.<sup>25</sup> realizaram em 2013 um trabalho experimental com modelo animal, cujo objetivo era testar efeitos crônicos da administração de LDX sobre a locomoção de ratos, investigar as alterações oxidativas induzidas pela mesma no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado dos animais e testar a eficácia do lítio quanto à prevenção e/ou reversão da hiperlocomoção induzida pela droga. O estudo demonstrou que a administração crônica de LDX induz hiperlocomoção, tendo considerado tal achado como um modelo animal de mania. A administração do estabilizador do humor previne e reverte a maioria das alterações de comportamento.

McIntyre et al.<sup>11</sup>, em 2013, realizaram um estudo *open-label* fase IV, com duração de 4 semanas, utilizando 45 pacientes, com o objetivo primário de avaliar o efeito do uso adjunto de LDX sobre o peso, índice de massa corporal e circunferência abdominal em indivíduos com o diagnóstico de TAB I/II com TDAH comórbido, visto que o uso de psicoestimulantes em pacientes portadores de doença bipolar é em parte limitado por preocupações relacionadas à possibilidade de indução de sintomas maniformes. Descreveram, a partir dos resultados, os benefícios dos efeitos da droga no peso corporal, assim como melhora de parâmetros laboratoriais, como colesterol total, dosagem de lipoproteína de alta densidade (HDL) e LDL e a ausência de sintomas maniformes.

Trivedi et al.<sup>5</sup>, em 2013, realizaram um braço randomizado do estudo com os pacientes que não obtiveram remissão de TD após o uso de escitalopram por 8 semanas. Os 129 pacientes que não apresentaram remissão foram randomizados em dois grupos por 6 semanas. Um dos grupos recebeu LXD, e o outro, placebo. Houve diferença estatística, favorável ao grupo que fez uso de LXD, em relação à diminuição na pontuação da escala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), e não houve diferenças estatísticas para os sinais vitais entre os dois grupos.

## **Discussão**

### *Transtorno bipolar*

Podemos compreender a resistência inicial a prescrever psicoestimulantes para pacientes com TAB, uma vez que essa classe de medicação é utilizada para induzir modelos animais de mania<sup>25</sup>. Porém, o mesmo ocorreu com os

antidepressivos (AD), e hoje temos evidências robustas da segurança do uso de AD associados a estabilizadores do humor<sup>26</sup>. Evidências recentes apontam para um perfil semelhante de segurança para o uso de psicoestimulantes (LDX e metilfenidato) em pacientes com TAB, desde que associados a estabilizadores do humor, sem o surgimento de sintomas maniformes<sup>11,25,26</sup>.

Esse perfil de segurança para o uso de psicoestimulantes em pacientes com TAB é muito importante, uma vez que cerca de 20% dos pacientes com TAB apresentam TDAH como comorbidade<sup>11,26</sup>.

Existem dados bem heterogêneos quanto à prevalência de síndrome metabólica (SM) em pacientes com TAB, variando de 16,7 a 67%<sup>27-29</sup>. Podemos estratificar essa prevalência de acordo com o modelo de tratamento: 36,3% para APS + EH, 36% para APS e 10,5% para EH<sup>30</sup>. Além de complicações clínicas, a SM também é um fator de pior prognóstico para o TAB, apresentando pior funcionamento global e maior prejuízo da função executiva<sup>27</sup>.

Nesta revisão, dois artigos<sup>11,21</sup> observaram o uso de LDX em pacientes com TAB em uso de APS e/ou EH. Em seus resultados, além da ausência de sintomas maniformes, houve melhora do peso corporal, diminuição do peso corporal e melhora do perfil lipídico<sup>10,21</sup>, parâmetros com potencial para diminuir a incidência de SM.

Os componentes depressivos do TAB muitas vezes são de difícil tratamento, necessitando, na maioria das vezes, de múltiplas medicações<sup>30,31</sup>. Mesmo com múltiplas medicações, os sintomas residuais dos componentes depressivos são a queixa mais comum em consultas de acompanhamento em pacientes com TAB<sup>31,32</sup>.

O uso de LDX associado a APS e/ou EH para o tratamento de componentes depressivos do TAB não apresentou evidência estatística de melhora dos sintomas, apenas nos autorrelatos dos pacientes<sup>21</sup>.

### *Transtorno depressivo*

Psicoestimulantes já foram comumente utilizados para o tratamento de TD antes da descoberta de AD na década de 50<sup>33,34</sup>. Atualmente, são considerados apenas em casos resistentes ou sintomas residuais e sempre associados a algum AD<sup>5,22,33</sup>.

Uma das questões que levou ao abandono do uso de psicoestimulantes foram os efeitos colaterais e o potencial

**ANDERSON SOUSA MARTINS DA SILVA**  
**ISABELA CALDAS MOSCONI**  
**MICHELLE ALEFE ALVES CURY**  
**SONIA MARIA MOTTA PALMA**

de dependência<sup>34</sup>. O uso de LDX em TD, nos artigos selecionados por esta revisão, mostrou-se seguro e com taxas de efeitos adversos semelhantes ao placebo<sup>5,22</sup>.

No texto que selecionamos para esta revisão, houve evidência estatística da melhora dos sintomas depressivos com a associação de LDX ao tratamento convencional do TD<sup>5</sup>.

Possivelmente, um dos temas mais discutidos atualmente com relação ao TD é o prejuízo cognitivo<sup>35-37</sup>. Uma revisão sistemática sobre o tema, em 2014<sup>35</sup>, demonstrou a presença de prejuízo cognitivo em pacientes deprimidos e em pacientes com remissão dos sintomas do humor, gerando impacto negativo na funcionalidade do paciente<sup>30</sup>. O prejuízo cognitivo ainda é apontado como uma potencial causa de presenteísmo no ambiente de trabalho<sup>35</sup>.

O estudo de Madhoo et al.<sup>22</sup> observou melhora da função cognitiva com a associação de LDX + AD em pacientes remitidos ou não do TD.

Como fatores limitantes para esta revisão, temos o pouco tempo de acompanhamento dos estudos (4 a 8 semanas), com exceção de um<sup>22</sup>. Além disso, os estudos selecionados utilizaram metodologias, populações e severidades dos transtornos distintas, o que impossibilita a comparação dos resultados.

## CONCLUSÃO

Encontramos poucos dados sobre o uso de LDX em transtornos do humor, mas os resultados demonstram um potencial uso para potencializar o tratamento e reduzir prejuízos cognitivos em pacientes com TD<sup>5,22</sup> e melhora dos parâmetros de SM em pacientes com TAB<sup>10,21</sup>. Tais resultados justificam a necessidade de mais estudos sobre o tema.

Artigo submetido em 05/03/2017, aceito em 07/03/2017. Sonia Maria Motta Palma recebe apoio das companhias de laboratório Shire, Lundbeck, Pfizer e Torrent. Os demais autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

**Correspondência:** Anderson Sousa Martins da Silva, Rua Estado de Israel, 99, Vila Mariana, CEP 04022-000, São Paulo. E-mail: andersonsmsilva@gmail.com

## Referências

1. Hyman S, Chisholm D, Kessler R, Patel V, Whiteford H. Mental disorders. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al. Disease control priorities in developing countries. 2nd ed. Washington: World Bank; 2006. p. 605-11.
2. Sarin L. Clasificación y evolución de la enfermedad depresiva. In: Grupo De Psiquiatras Latinoamericanos para la Docencia em Depresión. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad depresiva. México: AWWWE; 2013. p. 35-42.
3. Sarin L, Duailibi K. Diagnóstico e tratamento da depressão: a multidimensionalidade do transtorno depressivo maior: alcançando a remissão dos sintomas físicos, emocionais e a funcionalidade plena do paciente. São Paulo: Planmark; 2013.
4. Justo LP, Calil HM. Depressão - o mesmo acometimento para homens e mulheres? Rev Psiquiatr Clin. 2006;33:74-9.
5. Trivedi MH, Cutler AJ, Richards C, Lasser R, Geibel BB, Gao J, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate as augmentation therapy in adults with residual symptoms of major depressive disorder after treatment with escitalopram. J Clin Psychiatry. 2013;74:802-9.
6. Stahl SM. Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. Cap. 17, p. 591-601.
7. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. Psychol Bull. 2013;139:81-132.
8. Rocca CC, Lafer B. [Neuropsychological disturbances in bipolar disorder]. Rev Bras Psiquiatr. 2006;28:226-37.
9. Harvey PD, Roth RM, Bilder RM, Richards C, Lasser R, Geibel B, et al. Assessment of executive dysfunction in adults with major depressive disorder receiving lisdexamfetamine dimesylate augmentation of escitalopram. In: 165th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2012 May 5-9; Philadelphia, USA.



<sup>1</sup> Psiquiatra. Preceptor da Residência de Psiquiatria da Secretaria Municipal de Saúde de São Bernardo do Campo, São Bernardo do Campo, SP. <sup>2</sup> Médica, Ambulatório de Psiquiatria Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro, Santo Amaro, SP. <sup>3</sup> Psiquiatra da Infância e Adolescência. Coordenadora, Ambulatório de Psiquiatria Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro, Santo Amaro, SP. Vice-presidente, Conselho Científico, Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos, São Paulo, SP.

10. Associação Americana de Psiquiatria. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5). Porto Alegre: Artmed; 2014.
11. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, Szpindel I, Bilkey TS, Almagor D, et al. The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters, and attention deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I/II disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28:421-7.
12. Muneer A. The treatment of adult bipolar disorder with aripiprazole: a systematic review. *Cureus*; 2016;8:e562.
13. Howland RH. The use of dopaminergic and stimulant drugs for the treatment of depression. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2012;50:11-4.
14. Kollins SH, Youcha S, Lasser R, Thase ME. Lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults with a history of depression or history of substance use disorder. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8:28-32.
15. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:1364-73.
16. Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, Evans SW, Gotlieb EM, Knight JR, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics*. 2005;115:1734-46.
17. Andrade ER, Louzã Neto MR. Psicofarmacologia em psiquiatria: psicoestimulantes. In: Miguel EC, Gentil V, Gattaz WF. *Clínica psiquiátrica*. São Paulo: Manole. 2011. p. 1232-35.
18. Stahl SM. *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. Cap. 9, p. 10:218-300.
19. Relja MM, Sachdev M. Review of clinical handbook of psychotropic drugs for children and adolescents, 3rd Ed., edited by Dean Elbe, Kalyna Z. Bezchlibnyk-Butler, Adil S. Virani, and Ric M. Procyshyn. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26:493-4.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
21. McElroy SL, Martens BE, Mori N, Blom TJ, Casuto LS, Hawkins JM, et al. Adjunctive lisdexamfetamine in bipolar depression: a preliminary randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30:6-13.
22. Madhoo M, Keefe RS, Roth RM, Sumbunaris A, Wu J, Trivedi MH, et al. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39:1388-98.
23. Rabin LA, Roth RM, Isquith PK, Wishart HA, Nutter-Upham KE, Pare N, et al. Self- and informant report executive function on the BRIEF-A in MCI and older adults with cognitive complaints. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21:721-32.
24. Roth RM, Isquith PK, Gioia GA. Behavior rating inventory of executive function-adult version (BRIEF-A) professional manual. Lutz: Psychological Assessment Resources; 2005.
25. Macêdo DS, de Lucena DF, Queiroz AI, Cordeiro RC, Araújo MM, Sousa FC, et al. Effects of lithium on oxidative stress and behavioral alterations induced by lisdexamfetamine dimesylate: relevance as an animal model of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;43:230-7.
26. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PK, et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry*. 2014;171:1067-73.
27. Bai YM, Li CT, Tsai SJ, Tu PC, Chen MH, Su TP. Metabolic syndrome and adverse clinical outcomes in patients with bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2016;16:448.
28. McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HT, Kahn LS, et al. Bipolar disorder and

**ANDERSON SOUSA MARTINS DA SILVA**  
**ISABELA CALDAS MOSCONI**  
**MICHELLE ALEFE ALVES CURY**  
**SONIA MARIA MOTTA PALMA**

- metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord.* 2010;126:366-87.
29. Grover S, Malhotra N, Chakrabarti S, Kulhara P. Metabolic syndrome in bipolar disorders. *Indian J Psychol Med.* 2012;34:110-8.
  30. Baldessarini R, Henk H, Sklar A, Chang J, Leahy L. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr Serv.* 2008;59:1175-83.
  31. Hui Poon S, Sim K, Baldessarini RJ. Pharmacological approaches for treatment-resistant bipolar disorder. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13:592-604.
  32. Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry.* 2010;18:143-57.
  33. Abbasowa L, Kessing LV, Vinberg M. Psychostimulants in moderate to severe affective disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Nord J Psychiatry.* 2013;67:369-82.
  34. Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression -- a summary. *Front Hum Neurosci.* 2009;3:26.
  35. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2014;44:2029-40.
  36. Bender A. Restoring function in MDD: balancing efficacy and tolerability to optimally manage major depressive disorder. *Can J Diagn.* 2011;1:13-20.
  37. Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esporte.* 2004;10:319-24.